

Aus der Ophthalmologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. med. F. Rintelen)

Untersuchungen über die Wirkung von Phenothiazin-Derivaten auf den Augenhintergrund des Tieres

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der
Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Paul Wagner
von Walliswil-Wangen



1 9 5 6

FERDINAND ENKE VERLAG STUTTGART

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel
genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. F. Rintelen.
Tag der Promotion: 5. Juli 1956

Sonderdruck aus Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde
(129. Band, 6. Heft, Seite 772—781)

MEINEN ELTERN IN DANKBARKEIT



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Ophthalm. Klinik und Poliklinik der Univ. Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. F. R i n t e l e n)

Untersuchungen über die Wirkung von Phenothiazinderivaten auf den Augenhintergrund des Tieres

Von **Paul Wagner**, Assistenzarzt der Klinik

Mit 1 farbigen Abbildung auf Tafel II

1954 wurde ein Phenothiazinderivat (im folgenden mit der Firmenbezeichnung NP 207 [Sandoz] aufgeführt) für die klinische Prüfung freigegeben, ein Mittel, das im Gegensatz zu dem bekannten Präparat aus der gleichen Gruppe, dem Largactil, den großen Vorteil klinisch besserer Verträglichkeit aufwies, indem es nie zu Ikterus, selten und höchstens andeutungsweise zu Parkinsonismus, und abgesehen von einer gewissen Überempfindlichkeit gegen Sonnenbestrahlung und einem vereinzelten Fall von ekzematöser Reaktion, auch nicht zu allergischen Hauterscheinungen führte, während die neuroplegische Wirkung außer bei sehr intensiven Krankheitsmanifestationen gleich gut, wenn nicht sogar besser war (L a b h a r d t).



Abb. 1. Augenhintergrund eines 23jähr. Pat. nach Behandlung mit NP 207

Wagner, P.: Untersuchungen über die Wirkung von Phenothiazinderivaten
auf den Augenhintergrund des Tieres

Das Mittel setzte sich deshalb in der psychiatrischen Behandlung rasch durch, bis eine unerwartete Komplikation von seiten der Augen seine sofortige Absetzung erforderte.

Die subjektiven Störungen, die zur Entdeckung der Fundusveränderungen führten, bestanden hauptsächlich in einer auffallenden Verschlechterung des Sehens in der Dämmerung (V e r r e y). Sie ließen sich in einer mäßigen bis hochgradigen Herabsetzung der Dunkeladaptation festhalten, die in einem Teil der Fälle das einzige nachweisbare Symptom blieb. In einem hohen Prozentsatz [24 von 62 untersuchten Fällen (R i n t e l e n)] entwickelten sich aber am Augenhintergrund pathologische Pigmentierungen in Form von disseminierten, kleinen bis gröberen, unregelmäßig und scharf begrenzten braunschwarzen Pigmentflecken, die teils nur im Zentrum, teils ringförmig in der mittleren Peripherie, teils sowohl im Zentrum als auch in der Peripherie lokalisiert waren (Abb. 1) und auch nach Absetzen des Mittels an Intensität und Ausdehnung noch weiter zunahmen. Während diese Pigmentierungen in gewisser Hinsicht an eine Retinitis pigmentosa erinnerten, fehlten im Gegensatz zu ihr Veränderungen an den Gefäßen und an der Papille, und die Gesichtsfelder zeigten nur vereinzelt das typische Ringskotom, meist aber Einschränkungen der inneren Isopteren oder seltener des gesamten Gesichtsfeldes. Die Funktionen erholten sich nach Absetzen des Mittels trotz Fortschreitens der Pigmentierungen weitgehend, die zentrale Sehschärfe blieb mit einer Ausnahme gut.

Interessant war die außerordentlich verschiedene Empfindlichkeit auf das Mittel; während in der Regel die Fundusveränderungen nach einer Behandlungszeit von 2 und mehr Monaten mit einer Dosis von 400 bis 800 mg pro Tag auftraten, genügten in extremen Fällen Dosen von 800 mg während nur weniger Tage; andererseits blieben auch nach monatelanger Applikation von hohen Dosen Augenhintergrundsaspekt und die sensorischen Funktionen bei vielen Patienten normal.

Eine weitere Besonderheit stellte die relativ lange Latenzzeit dar; die Pigmentierungen erschienen nicht vor Ablauf von 8 Wochen nach Beginn der Behandlung, in manchen Fällen, die weniger lange in Behandlung gestanden hatten, sogar erst nach Absetzen des Mittels.

Dagegen wurde bisher nichts bekannt über ähnliche Schädigungen mit dem chemisch verwandten Largactil. B a u m a n n fand bei der Nachkontrolle von jahrelang unter Largactil stehenden Patienten keinerlei Augenveränderungen.

Für die herstellende Firma erhob sich die Frage, ob die Schädigungen beim Menschen hätten vermieden werden können, wenn bei den entsprechenden Tierversuchen ophthalmologische Kontrollen gemacht worden wären, und ob es Substitutionspräparate gab, die bei gleicher klinischer Wirksamkeit den Nachteil der Augenschädigung nicht aufwiesen.

Zweck der vorliegenden Arbeit war, zu prüfen, 1. wieweit NP 207 auch im Tierversuch Veränderungen erzeugt und 2. wieweit chemisch ähnliche Präparate die gleichen Eigenschaften hinsichtlich der okularen Wirkung erkennen lassen.

Pigmentveränderungen am Augenhintergrund infolge medikamentöser Schädigung sind in der Ophthalmologie nichts Neues.

Am bekanntesten sind jene, welche im Anschluß an die Applikation von Septojod, der 10fach konzentrierten Preglschen Jodlösung, auftraten (Scheerer 1926, Roggenkämper 1927, von Büнау 1929, Sallmann 1933, Ohm 1934). Es handelte sich dabei um brüsk einsetzende, mit hochgradiger Visusabnahme einhergehende Ödembildung am hinteren Pol, aus der sich schon in den folgenden Tagen eine an Kaffeesatz erinnernde Pigmentaustreuung entwickelte, meist mit bleibender Visusverminderung und Gesichtsfeldeinschränkung. Die Empfindlichkeit auf das Medikament war sehr verschieden; nur in sehr wenigen Fällen traten die Veränderungen auf, wobei es auch nicht gelang, einen sicheren Zusammenhang zwischen Höhe der Dosis und Schwere der Veränderungen zu finden.

Selten wurde nach Überdosierung von Chinin (Dekking) und nach Optochin (nach Löhlein in 3—6% der Fälle) ein Bild gefunden, das im Spätstadium der Retinitis pigmentosa ähnlich war.

Zahlreiche Autoren beschäftigten sich mit der experimentellen Erzeugung von Pigmentveränderungen; als Versuchstier wurde fast ausschließlich das Kaninchen verwendet. Bei diesem Tier hatten Preglsche Lösung und Septojod die gleichen Wirkungen wie beim Menschen (Umadzume und Kachichi, Homma, Koyanagi, Riehm, Vito, Sallmann), sofern eine gewisse Mindestdosis verwendet wurde (4 ccm/kg Preglsche Lösung nach Umadzume, 2,5 ccm/kg Septojod nach Riehm). Licheri dagegen fand mit wiederholten geringeren Dosen keine Veränderungen, auch dann nicht, wenn die Dosis später gesteigert wurde.

Verschiedene andere Jodverbindungen hatten die gleiche Wirkung wie Septojod: Natrium-Hypoiodit (Sallmann), Natriumjodat i.v. (Babel, Lodato, Sorsby, Vito, während Licheri in kleineren wiederholten Dosen und Kalt bei subkutaner Injektion das initiale Ödem vermißten); Monojodazetat (De Berardinis und Bonavolontà, Karli, Schubert und Bornschein).

Mehrere andere chemische Substanzen führten gleichfalls zu Funduspigmentierungen: Perborat bei subkutaner Applikation (Sorsby), Dithizon i.v. (De Vincentiis, Duke Elder, zugleich mit Obliteration der Chorioidealgefäße und Chorioidealatrophie), Guajacol i.v. (Koyanagi), Naphthalin per os (Homma), Adrenalin i.v. (Satô).

Mit Monojodazetat konnten auch bei anderen Tieren Pigmentveränderungen erzeugt werden (Rabinowitch et al. beim Huhn, Noell bei der Katze).

Vitamin-E-Mangel erzeugt unter anderem Veränderungen des Pigmentepithels, die aber bei den schweren Veränderungen aller übrigen Augengewebe nicht als selektiv bezeichnet werden können (Demole und Knapp; Warkany und Schraffenberger, Jackson und Kinsey, zit. bei Karli).

Eine große Zahl von Arbeiten wurden unternommen, um den Wirkungsmechanismus der jodhaltigen Substanzen abzuklären. Während die einen Autoren auf Grund ihrer histologischen Befunde annehmen, daß die Pigmentveränderungen sekundär auf die Zerstörung der Sehzellen erfolgen,

wobei die Pigmentepithelzellen die Rolle von Phagozyten übernehmen (Karl für Monojodazetat, Riehm für Septojod, Sallmann für Hypojodit, das er als wirksame Substanz im Septojod ansah), wird nach anderen Autoren durch Natriumjodat das Pigmentepithel primär geschädigt (Kalt, Noell), durch Monojodazetat Sehzellen und Pigmentepithel gleichzeitig, ohne daß ein direkter Zusammenhang zwischen Sehzellenuntergang und Pigmentepithelwucherung nachzuweisen wäre. Das offenbar weniger empfindliche Pigmentepithel würde dabei erst durch höhere Dosen angegriffen (Noell, Rabinowitch et al.), eine Annahme, die auch durch die Elektretinogrammbefunde bestätigt scheint (Schubert und Bornschein).

Natriumjodat, das nach Vito stets im Septojod und auch im Hypojodit enthalten ist, greift als stark oxydierende Substanz unter anderem die SH-Gruppen der Fermentsysteme an und hemmt so über Phosphokinasen die Glykolyse, während Monojodazetat die gleichen Fermentsysteme durch Bildung irreversibler Substitutionsverbindungen hemmt (Bacq, Noell). Ob die Sehzellen auf diesem Wege zerstört werden, wie Kalt und Noell annehmen, ist nicht erwiesen (nach Experimenten von Auricchio wird in vivo nie die zur Hemmung der Glykolyse in der Netzhaut nötige Konzentration an Monojodazetat erreicht), ebensowenig, ob die Schädigungen des Pigmentepithels sich dadurch erklären lassen; andere Autoren (Dische, Wald) vermuten eher eine Schädigung durch Oxydation der ungesättigten Fettsäuren und Lipide, die einen großen Prozentsatz der Stäbchensubstanz ausmachen.

Es scheint sich aber nach Übereinstimmung aller Autoren um eine spezifische Wirkung auf die Netzhaut zu handeln; nur Kalt fand mit Natriumjodat Leberzellnekrosen, die er als benigne und nicht fortschreitend bezeichnet, und Sorsby mit Natriumjodat reversible trübe Schwellung der Leberzellen mit Verlust der Glykogengranula.

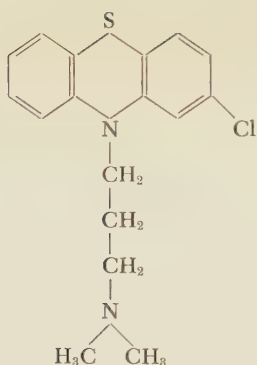
Über den möglichen Wirkungsmechanismus der übrigen erwähnten Substanzen finden sich in der Literatur keine Angaben.

Pharmakologie von NP 207¹⁾

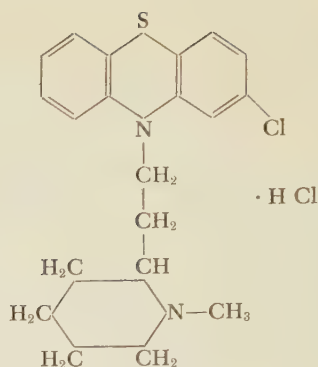
NP 207 (3-Chlor-10-[2'-(N-methyl-piperidyl-2'')-äthyl]-Phenothiazin-Chlorhydrat) ist wie Largactil [= Chlorpromazin, Megaphen (Bayer), Thorazine (Smith, Kline & French) usw.] ein Phenothiazinderivat (s. Formeln auf S. 776).

Die für NP 207 charakteristische Äthyl-Piperidin-Seitenkette wurde eingeführt aus der Überlegung heraus, damit eine Verminderung der Toxizität zu erzielen. Dies wurde, abgesehen von den unerwarteten Augenstörungen, auch erreicht, insofern, als im Gegensatz zum Largactil beim Menschen keine sonstigen Nebenerscheinungen von Bedeutung auftraten.

¹⁾ Die folgenden Angaben verdanken wir der Pharmakologischen Abteilung der Firma Sandoz A.G. (Dir.: Dr. A. Cerletti), der wir an dieser Stelle den besten Dank aussprechen.



Largactil



NP 207

Die pharmakologische Prüfung der beiden Substanzen ergab weitgehende Ähnlichkeit. Die akute Toxizität bei Maus und Kaninchen bewegt sich bei beiden in der gleichen Größenordnung, die chronische ist bei NP 207 etwas geringer. Beide Substanzen zeigen einen adrenolytischen und anticholinergischen Effekt sowie eine antagonistische Wirkung auf Histamin, wobei NP 207 im ganzen etwas schwächer wirksam ist. Beide verstärken den narkosedativen Effekt von Pentothal. Auch in dieser Beziehung ist NP 207 etwas schwächer.

NP 207 potenziert die analgetische Wirkung des Morphins, führt zu einer Erniedrigung der Körpertemperatur und zu einer Senkung des Blutdrucks. Auch bei Largactil ist die temperatursenkende Wirkung bekannt (Bernoulli-Lehmann).

Am Menschen wirken beide Substanzen neurotrop. Sie verstärken die Wirkung von Narkotika durch temporäre Hemmung des zentralen und peripheren vegetativen Nervensystems. Außerdem zeigen beide eine sympathikolytische und anticholinergische Wirkung.

In den folgenden Versuchen wurden außer NP 207 und Largactil einige Substitutionsverbindungen von NP 207 geprüft.

Über einen allfälligen Einfluß all dieser Substanzen auf SH-Gruppen und Glykolyse ist nichts bekannt.

Tierversuche: Die Behandlung der Tiere wurde in freundlicher Weise von der Firma Sandoz A.G., Basel, durchgeführt²⁾. Als Versuchstiere wurden gewählt:

1. pigmentierte, vorwiegend schwarze Kaninchen.

Die Resultate der in der Literatur erwähnten experimentellen Untersuchungen ließen diese Tierart zur Erzeugung von Pigmentveränderungen am Fundus geeignet erscheinen.

2. Hunde, um das Mittel an einer höher entwickelten Spezies zu prüfen.
3. Ratten. Versuche an Albinos, dem üblichen Laboratoriumstier, waren im Zeitpunkt, als die Veränderungen beim Menschen bekannt wurden,

²⁾ Fräulein A. Lotze (Firma Sandoz), welche die Tiere zum großen Teil betreute und bei allen Funduskontrollen bereitwillig mithalf, sei hier für ihre Mitarbeit herzlich gedankt.

schon im Gange. Sie wurden weitergeführt, obschon das Auftreten von Pigmentierungen von vornherein unwahrscheinlich war. Etwas aussichtsreicher schienen die Versuche an pigmentierten Ratten, welche allerdings, da halbwild, schwierig zu halten und zu behandeln sind. Affen konnten der hohen Kosten wegen nicht in die Versuche einbezogen werden.

Methode: Das zu prüfende Mittel wurde 6mal wöchentlich (täglich außer an Sonntagen) verabreicht, und zwar bei den Ratten und Kaninchen 2proz. peroral mittels Schlundsonde in einer 1proz. Gelatinelösung, bei den Hunden peroral in Fleisch. Die i.v. Injektion in die Ohrvene der Kaninchen mußte wegen lokaler Reizerscheinungen mit Ödem und Nekrose nach wenigen Tagen abgebrochen werden.

Die **Dosierung** betrug

- bei den Ratten 70—100 mg/kg/die
- bei den Kaninchen 30—40 mg/kg/die
- bei den Hunden 20 mg/kg/die.

Bei 2 Kaninchen wurde zur Prüfung eines allfälligen Einflusses der Belichtung auf die Pigmentveränderungen das eine Auge täglich 1 Stunde lang bestrahlt mittels der Rodel-Lampe, mit 44 Lux/cm² in einem Abstand von 12 cm.

Bei den ophthalmoskopischen Untersuchungen wurden stets unbehandelte Kontrolltiere zum Vergleich herangezogen. Im einzelnen wurden die Versuche wie folgt durchgeführt:

I. NP 207

1. Albinotische Ratten. Dosierung 100 mg/kg/die

- a) Untersuchung auf akute Veränderungen: 2 Tiere. Funduskontrolle 3 Tage nach Versuchsbeginn.
- b) Untersuchung auf chronische Veränderungen: 18 Tiere. Funduskontrolle bei 17 Tieren 11—11½ Wochen nach Versuchsbeginn, darauf aus dieser Serie stichprobenweise bei 9 Tieren 15 Wochen, bei 10 Tieren 24½—25 Wochen, bei 5 Tieren 42 Wochen nach Versuchsbeginn. Das 18. Tier wurde 7½, 11 und 38 Wochen nach Versuchsbeginn kontrolliert.

2. Pigmentierte Ratten. Dosierung 100 mg/kg/die

- a) Untersuchung auf akute Veränderungen: 2 Tiere. Funduskontrolle 3 Tage nach Versuchsbeginn.
- b) Untersuchung auf chronische Veränderungen:
bei den beiden Tieren aus dem Versuch a). Funduskontrolle 4, 8, 14, 18 und 22 Wochen nach Versuchsbeginn;
von einer weiteren Serie von 8 Tieren gingen 1 Tier 8 Tage, 2 Tiere 12 Tage und 1 Tier 8 Wochen nach Versuchsbeginn spontan ein. Von den Überlebenden wurden kontrolliert: 5 Tiere 3½ Wochen, 4 Tiere 9, 13 und 17½ Wochen, 2 Tiere außerdem 26 Wochen nach Versuchsbeginn.

3. Hunde. Dosierung 20 mg/kg/die. 2 Tiere.

Funduskontrolle 4½, 7½, 12, 17½, 22 und 35 Wochen nach Versuchsbeginn.

4. Kaninchen.

- a) Dosierung 30 mg/kg/die. 4 Tiere.

Funduskontrolle 4½, 7½, 11½, 17 und 22 Wochen, bei 2 Tieren aus dieser Serie außerdem 26 Wochen nach Versuchsbeginn.

b) Dosierung 40 mg/kg/die. 4 Tiere.

Ein Tier aus dieser Serie ging 5½ Wochen nach Versuchsbeginn spontan ein. Es wurden kontrolliert: 4 Tiere 5 Wochen, 3 Tiere 9 und 13 Wochen nach Versuchsbeginn, 1 Tier außerdem 22 Wochen nach Versuchsbeginn, nachdem 4½ Wochen vorher die Behandlung abgesetzt worden war.

Von diesen Tieren wurden 2 während 13½ Wochen täglich 1 Stunde lang einseitig bestrahlt.

II. Mittel Nr. 6963 (Bromderivat von NP 207)

1. Pigmentierte Ratten.

a) Untersuchung auf akute Veränderungen: Dosierung 100 mg/kg/die. 7 Tiere. Funduskontrolle 4 Tage nach Versuchsbeginn.

b) Untersuchung auf chronische Veränderungen: Dosierung 100 mg/kg/die: die 7 Tiere des Versuches a). 2 davon gingen in den ersten Tagen spontan ein, 2 nach 8 Wochen, 1 nach 11 und 1 nach 23 Wochen. Es waren überlebend und wurden kontrolliert: 5 Tiere 3½ und 8 Wochen, 2 Tiere 14, 18 und 22 Wochen nach Versuchsbeginn.

Dosierung 70 mg/kg/die: 10 Tiere. Davon gingen in den ersten 5 Tagen 4 spontan ein, ein weiteres nach 8½ Wochen; 1 wurde nach 11 Wochen getötet.

Es waren überlebend und wurden kontrolliert: 6 Tiere 5 Wochen nach Versuchsbeginn, 5 Tiere 11, 4 Tiere 15, 19½ und 28 Wochen nach Versuchsbeginn.

2. Kaninchen. Dosierung 30 mg/kg/die: 4 Tiere.

Funduskontrolle bei 3 Tieren aus dieser Serie 4, 9 und 17 Wochen, bei 2 davon außerdem 26 Wochen nach Versuchsbeginn. Das 4. Tier wurde 5½, 10, 14 und 23 Wochen nach Versuchsbeginn kontrolliert.

III. Mittel Nr. 6965 (Äthylderivat von NP 207)

Kaninchen. Dosierung 30 mg/kg/die. 4 Tiere.

Funduskontrolle 4, 8½, 13 und 17 Wochen nach Versuchsbeginn, bei 1 Tier außerdem 26 Wochen nach Beginn und 5 Wochen nach Absetzen der Behandlung.

IV. Mittel Nr. 6970 (Nor-Verbindung von NP 207)

Kaninchen. Dosierung 30 mg/kg/die. 4 Tiere.

Funduskontrolle 5, 7 und 13 Wochen nach Versuchsbeginn, bei 2 Tieren davon außerdem 22 Wochen nach Beginn und 3 Wochen nach Absetzen der Behandlung.

V. Largactil

Kaninchen. Dosierung 30 mg/kg/die. 4 Tiere.

Funduskontrolle 4, 9, 13 und 17 Wochen nach Versuchsbeginn, bei 1 Tier aus dieser Serie außerdem 26 Wochen nach Beginn und 5 Wochen nach Absetzen der Behandlung.

Bei der Beurteilung des Augenhintergrundes müssen einige Besonderheiten berücksichtigt werden, die als Normvarianten nicht bei allen Tieren vorkommen und allenfalls zu Fehlbeurteilungen Anlaß geben könnten.

Der Kaninchenfundus erscheint entsprechend dem Grad der Pigmentierung des übrigen Körpers heller oder dunkler marmoriert; diese durch die Anordnung von stärker und schwächer pigmentierten Stellen bedingte Marmorierung wird gegen die Peripherie langsam gröber (Marchesani-Sautter, Sorsby). Darüber findet sich bei einem Teil der Tiere, vor allem bei den schwarzen, eine Unzahl gleichmäßig verteilter, unregelmäßig und scharf begrenzter Pigmentflecken, die nur im aufrechten Bild sichtbar sind und vor allem über den durchscheinenden Aderhautgefäßen auffallen.

Sie erinnern an den Pointillisme der Impressionisten oder erwecken auch den Eindruck einer „Wabenstruktur“. Ihr Durchmesser beträgt einen Bruchteil desjenigen der Aderhautgefäße.

Gelegentlich erscheinen diese Flecken in etwas gröbere, ring- oder sichelförmige Konglomerationen zusammengezogen.

Bei einigen Tieren finden sich unterhalb der Papille, in einer mehr oder weniger horizontalen Reihe angeordnet, gräuliche Flecken von $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ Papillendurchmesser, welche zum Teil die Lücken zwischen den einzelnen Ästen eines sich sternförmig verzweigenden Aderhautgefäßes auszufüllen scheinen. Sie sind im umgekehrten Bild viel deutlicher zu erkennen als im aufrechten.

Der Fundus der albinotischen Ratten (Abt und Brückner) und der Hunde (Marchesani-Sautter) bietet nichts Besonderes. Derjenige der pigmentierten Ratten ist marmoriert, in der Peripherie gröber als peripapillär.

Untersuchungsergebnisse: Bei keinem der untersuchten Tiere konnten pathologische Veränderungen am Fundus festgestellt werden, weder akut in den ersten Tagen nach Beginn des Versuches noch chronisch nach längerer Behandlungsdauer, noch nach Absetzen des Mittels. NP 207 und Substitutionsverbindungen einerseits und Largactil andererseits verhielten sich dabei gleich. Die beiden einseitig bestrahlten Tiere wiesen keine Seitendifferenz des Augenhintergrundes auf.

Mehrere der pigmentierten Ratten gingen spontan ein, teils infolge toxischer Wirkung des verabreichten Mittels wenige Tage nach Beginn des Versuches, teils infolge interkurrenter Pneumonie, für die sie aber ganz allgemein anfälliger sind als die zahmen Albinos. Ebenfalls gingen einige Kaninchen an Pneumonie ein.

Die Freßlust war bei den Ratten deutlich, bei den Kaninchen wenig vermindert, bei den Hunden normal. Die Gewichtszunahmen waren bei allen Tieren geringer als bei den unbehandelten Kontrolltieren.

Die Einzeldosis ging, zum mindesten bei den Ratten und Kaninchen, bis hart an die letale Dosis, bei einzelnen offenbar empfindlicheren pigmentierten Ratten wurde sie überschritten. Die beim Menschen zur Erzeugung der Augenhintergrundspigmentierungen erforderliche Minimaldosis ist wegen der sehr großen individuellen Unterschiede in der Empfindlichkeit nicht mit Sicherheit zu ermitteln. Im Vergleich zur höchsten Dosis, mit der die Fundusveränderungen auftraten, nämlich 800 mg/die, das heißt ungefähr 10—15 mg/kg, betrug die bei den Ratten angewandte Dosis das 6- bis 10fache, bei den Kaninchen das 2- bis 4fache, bei den Hunden bis zum Doppelten.

Die Behandlungsdauer und damit die Gesamtdosis betrug bei allen Tieren ein Vielfaches der beim Menschen erforderlichen. Der Grund für das negative Resultat bei den Tierversuchen kann damit nicht an einer ungenügenden Dosierung liegen.

Vielmehr muß angenommen werden, daß die geprüften Tiere als Versuchsobjekte ungeeignet sind. Während die Ratten auch auf andere Medi-

kamente nicht mit Augenhintergrundveränderungen reagieren (Rabinowitch et al.), gilt dies nicht für die Kaninchen. Offenbar handelt es sich bei den geprüften Substanzen um solche, die nur bei höher entwickelten Säugern zu Veränderungen führen.

Schlußfolgerungen. Die erste der gestellten Fragen, ob nämlich mit NP 207 auch beim Tier Augenhintergrundveränderungen erzeugt werden können, kann verneint werden. Die Fundusveränderungen beim Menschen wären auch dann eine Überraschung geblieben, wenn vorher spezielle ophthalmologische Tierversuche mit der Substanz durchgeführt worden wären.

Zwischen dem Verhalten des menschlichen Auges einerseits und dem Verhalten des Tieres andererseits besteht hinsichtlich der untersuchten Mittel keine Parallele. Es kann deshalb nicht gesagt werden, ob eines der Substitutionspräparate die gleiche Wirkung haben wird wie NP 207. Als praktische Konsequenz erhebt sich die Frage, ob klinische Versuche mit einem NP 207-Substitutat verantwortet werden dürfen.

Experimentelle Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus von NP 207 sind nicht möglich, da der Mensch als offenbar einzig geeignetes Objekt nicht in Frage kommt. Andererseits ist bekannt, daß kleine Veränderungen im Molekül die biologische Wirksamkeit einer Substanz wesentlich verändern können. Es ist daher nicht ausgeschlossen, daß eine der Substitutionsverbindungen von NP 207 die schädigende Wirkung auf den Augenhintergrund nicht hat. Ob Art und Weise des Auftretens der durch NP 207 bedingten Veränderungen am Fundus schon genügend bekannt sind, um ähnliche Wirkungen eines andern Mittels frühzeitig genug erkennen zu können, um bleibenden Schaden zu verhüten, ist fraglich. NP 207 oder ähnliche Substanzen beim Menschen anzuwenden, ist wohl nur dann erlaubt, wenn das psychische Zustandsbild — mit keinem andern Mittel zu bessern — vital bedrohlich erscheint. Vorsicht ist um so mehr geboten, als die Spätfolgen der Pigmentepithelläsion noch nicht bekannt sind.

Zusammenfassung: Im Gegensatz zu den beim Menschen kürzlich gemachten Erfahrungen konnten mit dem Largactil-ähnlichen Präparat NP 207 Sandoz (Äthyl-Piperidin-Phenothiazin) bei Kaninchen, Hunden und Ratten keine ophthalmoskopisch nachweisbaren Augenhintergrundveränderungen erzeugt werden. Verschiedene Substitutionspräparate von NP 207 ergaben ebenso wie Largactil das gleiche negative Resultat.

Es wird außerdem eine Übersicht über die bis jetzt beim Menschen mit Medikamenten und beim Tier experimentell erzeugten Schädigungen des Pigmentepithels der Retina gegeben.

Studies on the Effect of Derivatives of Phenothiazine on the Fundus of Animals

Summary: Contrary to the experiences made on man, no lesions of the fundus, ophthalmoscopically evident, could be produced in rabbits, dogs, and rats by the administration of the preparation NP 207 Sandoz (ethyl-piperidine-phenothiazine), an

agent similar to Largactil. Different substitutes for NP 207 as well as for Largactil equally showed negative results.

Furthermore, a survey is given on the lesions of the retinal pigment epithelium produced so far in man and in experiments on animals.

Reconocimientos sobre la Reacción de Derivados de Fenotiacina en el Fondo del Ojo de Animales.

Resumen: En contraposición a las experiencias realizadas con hombres, y tratándose de conejos, perros y ratas, no se podían producir cambios del fondo del ojo oftalmoscópicamente demostrables con el preparado semejante al largactilo, y llamado NP 207 Sandoz (etilo-pierperidina-fenotiacina). Varios preparados substitutivos de NP 207 así como el largactilo dieron resultado negativo. Además se da una relación general de los perjuicios del pigmento epitelial de la retina, causados en casos humanos por medicamentos y experimentalmente en casos de animales.

Schrifttum

- Abt, K., und Brückner, R., *Ophthalmologica* (Schweiz) 1950, Bd. 119, S. 17. — Auricchio, G., und De Vincentiis, M., *Giorn. ital. oftalm.* 1950, Bd. 3, S. 118. — Babel, J., *Ophthalmologica* (Schweiz) 1944, Bd. 107, S. 102. — Bacq, Z. M., *Experientia* (Schweiz) 1946, Bd. 2, S. 349 und 385. — Baumann, H. E., *Inaug.-Diss.*, Basel 1956 (im Druck). — De Berardinis, E., und Bonavolontà, G., *Boll. Soc. biol. sper.* (Napoli) 1952, Bd. 28, S. 445. — Bernoulli, E., und Lehmann, H., Übersicht der gebräuchlichen und neueren Arzneimittel, 8. Aufl., Basel 1955, S. 24. — Von Büna, Frl., *Klin. Mbl. Augenhk.* 1929, Bd. 83, S. 345. — Dekking, H. M., *Ophthalmologica* (Schweiz) 1949, Bd. 118, S. 743. — Demole, V., und Knapp, P., *Ophthalmologica* (Schweiz) 1941, Bd. 101, S. 65. — Dische, Z., Diskussionsbemerkung, *Proc. Ass. Res. Ophth.*, 24. Meeting 1955, p. 60, in *Amer. J. Ophthalm.* (USA.) 1955, Bd. 40. — Duke-Elder, W. S., *Text-Book of Ophthalmology* 1954, Bd. VI, S. 6826 (Kimpton, London). — Homma, R., *Graefes Arch. Ophthalm.* 1935, Bd. 134, S. 305. — Kalt, M. E., *Bull. Soc. opht.*, Paris 1937, p. 304. — Karli, P., *Compt. rend. Ass. Anat. (Fr.)* 1954, Bd. 78, S. 244; ref. *Zbl. ges. Ophth.* 1955, Bd. 64, S. 382. — Ders., *Ophthalmologica* (Schweiz) 1954, Bd. 128, S. 137. — Koyanagi, Y., und Kinukawa, Ch., *Graefes Arch. Ophthalm.* 1937, Bd. 137, S. 261. — Labhardt, F., Erfahrungen mit einem neuen Neuroplegikum. Vortrag, gehalten an der 123. Tagung der Schweiz. Ges. f. Psychiatrie vom 11./12. Juni 1955 in St. Pirmansberg/Pfäfers (im Druck). — Licheri, G., *Boll. Ocul. (Ital.)* 1940, Bd. 19, S. 918. — Lodato, G., *Giorn. ital. oftalm.* 1951, Bd. 4, S. 125. — Löhlein, W., *Klin. Mbl. Augenhk.* 1952, Bd. 121, S. 25. — Marchesani, O., und Sautter, H., *Atlas des Augenhintergrundes*, 1. Lieferung Tafel 1 und 2, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1954. — Noell, W. K., *Proc. Ass. Res. Ophth.*, 21. Meeting 1952, p. 103; in *Amer. J. Ophthalm.* (USA.) 1953, Bd. 36. — Ders., *Proc. Ass. Res. Ophth.*, 24. Meeting 1955, p. 60; in *Amer. Ophthalm.* (USA.) 1955, Bd. 40. — Ohm, J., *Z. Augenhk.* 1934, Bd. 83, S. 338. — Rabinowitch, M., Mota, I., und Yoneda, S., *Experientia* (Schweiz) 1954, Bd. 10, S. 187. — Riehm, W., *Arch. Augenhk.* (München) 1929, Bd. 101/102, S. 872. — Rintelen, F., Diskussionsbemerkung, *Ophthalmologica* (Schweiz) 1956, Bd. 131, S. 296. — Roggenkämper, W., *Klin. Mbl. Augenhk.* 1927, Bd. 79, S. 827. — Sallmann, L., *Zschr. Augenhk.* 1933, Bd. 80, S. 342. — Satô, T., *Acta Soc. opht.* (Jap.) Bd. 41, S. 1009; und deutsche Zusammenfassung 1937, S. 80; ref. *Zbl. ges. Ophth.* 1938, Bd. 40, S. 638. — Scheerer, R., *Klin. Mbl. Augenhk.* 1926, Bd. 76, S. 524. — Schubert, G., und Bornschein, H., *Experientia* (Schweiz) 1951, Bd. 7, S. 461. — Sorsby, A., *Brit. J. Ophthalm.* (GB) 1941, Bd. 25, S. 62. — Ders., *Brit. J. Ophthalm.* (GB) 1941, Bd. 25, S. 58. — Umadzone und Kachichi, *Nippon-Gankwa-Asshi*, Bd. 33, No. 9, S. 1, und deutsche Zusammenfassung 1929, S. 1; ref. *Zbl. ges. Ophth.* 1930, Bd. 22, S. 836. — Verrey, F., *Ophthalmologica* (Schweiz) 1956, Bd. 131, S. 296. — De Vincentiis, M., *Rass. ital. Ottalm. (Ital.)* 1954, Bd. 23, S. 393. — Vito, P., *Boll. ocul. (Ital.)* 1935, Bd. 14, S. 945. — Wald, G., Diskussionsbemerkung, *Proc. Ass. Res. Ophth.*, 24. Meeting 1955, p. 60; in *Amer. J. Ophthalm.* (USA.) 1955, Bd. 40.

*Herrn Professor Rintelen danke ich für die Anregung
zu dieser Arbeit und für seine freundliche Unterstützung
bei ihrer Abfassung.*

